

Unidad 1.1 Fisiopatología de los síntomas menopáusicos

La menopausia constituye un proceso fisiológico complejo que representa el cese definitivo de la función ovárica folicular y la consecuente interrupción de la producción cíclica de esteroides sexuales. Desde el punto de vista endocrinológico, no se trata de un evento abrupto sino de un proceso progresivo que se desarrolla a lo largo de varios años, conocido como **transición menopáusica o perimenopausia**, caracterizado por una marcada variabilidad hormonal y una reconfiguración de múltiples ejes neuroendocrinos.

La declinación de la función ovárica se asocia fundamentalmente con una disminución progresiva en la producción de **estradiol y progesterona**, lo que desencadena una serie de adaptaciones fisiológicas que afectan diversos sistemas del organismo, incluyendo el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, el metabolismo energético y el aparato musculoesquelético.

Desde la perspectiva endocrinológica, los síntomas menopáusicos no pueden comprenderse únicamente como consecuencia de la reducción absoluta de estrógenos, sino como el resultado de una compleja interacción entre la deficiencia estrogénica, la respuesta adaptativa del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y la modificación de múltiples sistemas de neurotransmisión.

Cambios endocrinos en la transición menopáusica

El evento fisiológico central de la menopausia es la **depleción progresiva del pool folicular ovárico**. A lo largo de la vida reproductiva, la reserva ovárica disminuye gradualmente hasta alcanzar un umbral crítico en el cual el ovario pierde la capacidad de responder de manera adecuada a la estimulación gonadotrófica.

Esta disminución de la función ovárica conduce a una reducción significativa en la producción de **estradiol (E2) y progesterona**, con un aumento compensatorio en los niveles de **FSH y LH** debido a la pérdida del feedback negativo ejercido por los estrógenos sobre el hipotálamo y la hipófisis.

En etapas tempranas de la transición menopáusica, se observa una marcada **variabilidad en los niveles de estradiol**, con episodios de hiperestrogenismo relativo seguidos de períodos de hipoestrogenismo. Esta oscilación hormonal explica en gran medida la irregularidad menstrual característica de la perimenopausia.

A medida que el proceso progresa, los niveles de estradiol disminuyen de forma sostenida y se establece un estado endocrino caracterizado por:

- Elevación persistente de FSH
- Disminución marcada de estradiol
- Ausencia de progesterona por anovulación crónica

Este nuevo equilibrio hormonal tiene profundas repercusiones sistémicas.

Alteraciones neuroendocrinas y termorregulación

Uno de los aspectos fisiopatológicos más relevantes de la menopausia es la alteración del **sistema termorregulador hipotalámico**, responsable de los síntomas vasomotores.

El núcleo preóptico del hipotálamo regula la temperatura corporal mediante un estrecho rango denominado **zona termoneutral**. En condiciones normales, pequeñas variaciones de temperatura no desencadenan respuestas autonómicas significativas.

Sin embargo, durante la menopausia se produce una **reducción significativa de esta zona termoneutral**, lo que implica que mínimas fluctuaciones de temperatura corporal pueden activar respuestas vasodilatadoras intensas.

La evidencia neuroendocrina sugiere que este fenómeno se relaciona con cambios en los sistemas de neurotransmisión hipotalámica, particularmente en los circuitos que involucran:

- **Norepinefrina**
- **Serotonina**
- **Neuroquinina B**

En los últimos años se ha identificado el papel central de las **neuronas KNDy** (que coexpresan kisspeptina, neuroquinina B y dinorfina), localizadas en el núcleo arcuato del hipotálamo. Estas neuronas desempeñan un rol clave en la regulación tanto de la secreción pulsátil de GnRH como en el control de la termorregulación.

La deficiencia estrogénica aumenta la actividad de las neuronas KNDy, generando descargas neuroendocrinas que desencadenan los episodios de vasodilatación periférica conocidos como **sofocos**.

Este hallazgo ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas, particularmente con el desarrollo de **antagonistas del receptor NK3**, actualmente en investigación clínica.

Impacto sobre el sistema nervioso central

Los estrógenos ejercen múltiples efectos moduladores sobre el sistema nervioso central. Actúan no sólo como hormonas reproductivas sino también como **neuroesteroides**, influyendo en procesos como la neuroplasticidad, la neurotransmisión y la regulación del estado de ánimo.

Entre los mecanismos más relevantes se encuentran:

- Modulación de los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico
- Regulación de la expresión de receptores GABAérgicos
- Influencia sobre factores neurotróficos como BDNF
- Efectos sobre la plasticidad sináptica

La disminución de estrógenos durante la menopausia se asocia con alteraciones en estos sistemas, lo que puede contribuir al desarrollo de síntomas como:

- Trastornos del sueño
- Ansiedad
- Irritabilidad
- Deterioro cognitivo leve
- Alteraciones de la memoria

Diversos estudios han demostrado que el estradiol ejerce un efecto protector sobre estructuras cerebrales críticas para la memoria, particularmente el **hipocampo** y la **corteza prefrontal**.

Si bien la menopausia no constituye per se una causa directa de deterioro cognitivo mayor, se ha observado que la deficiencia estrogénica puede aumentar la vulnerabilidad a procesos neurodegenerativos en determinados contextos clínicos.

Cambios metabólicos y cardiovasculares

La menopausia se asocia con modificaciones significativas en el metabolismo energético y el perfil cardiovascular.

Los estrógenos ejercen múltiples efectos cardiometabólicos protectores, entre ellos:

- Mejora del perfil lipídico
- Regulación de la sensibilidad a la insulina
- Modulación de la función endotelial
- Efectos antiinflamatorios

La reducción de estrógenos conduce a una serie de cambios metabólicos característicos:

- Aumento del colesterol LDL
- Disminución del colesterol HDL
- Incremento de la resistencia a la insulina
- Redistribución de la grasa corporal hacia un patrón visceral

Estos cambios contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular observado en mujeres postmenopáusicas.

Desde el punto de vista fisiopatológico, también se ha descrito una mayor activación de mecanismos inflamatorios subclínicos y alteraciones en la función endotelial, lo que favorece el desarrollo de aterosclerosis.

Alteraciones óseas y musculoesqueléticas

El tejido óseo es uno de los sistemas más profundamente afectados por la deficiencia estrogénica.

Los estrógenos desempeñan un papel fundamental en la regulación del equilibrio entre formación y resorción ósea. Actúan inhibiendo la actividad osteoclástica y promoviendo la supervivencia de los osteoblastos.

La disminución de estrógenos conduce a un aumento significativo en la actividad osteoclástica mediada por el sistema **RANK/RANKL**, lo que produce una aceleración de la pérdida de masa ósea.

Durante los primeros años posteriores a la menopausia, la pérdida de densidad mineral ósea puede alcanzar valores de **2–3% anual**, lo que incrementa considerablemente el riesgo de osteoporosis y fracturas por fragilidad.

Además de la pérdida ósea, la menopausia también se asocia con cambios en la masa muscular y la función musculoesquelética, contribuyendo a la aparición de **sarcopenia relacionada con la edad**.

Impacto cognitivo y del estado de ánimo

El impacto psicológico y cognitivo de la menopausia constituye un área de creciente interés clínico.

Las fluctuaciones hormonales de la transición menopáusica pueden influir en la regulación del estado de ánimo a través de su interacción con sistemas neuroendocrinos implicados en la respuesta al estrés, particularmente el eje **hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA)**.

En algunas mujeres, estas alteraciones se manifiestan como:

- irritabilidad
- labilidad emocional
- ansiedad
- síntomas depresivos leves

No obstante, es importante destacar que la menopausia no debe considerarse una causa directa de trastornos psiquiátricos, sino un factor biológico que puede interactuar con variables psicológicas, sociales y ambientales.

Manifestaciones clínicas más frecuentes

La expresión clínica de la menopausia es heterogénea y varía considerablemente entre individuos.

Los síntomas más frecuentemente reportados incluyen:

Síntomas vasomotores

- sofocos
- sudoración nocturna

Síntomas neuropsicológicos

- trastornos del sueño
- fatiga
- dificultades de concentración
- cambios emocionales

Síntomas urogenitales

- sequedad vaginal
- dispareunia
- urgencia urinaria

Cambios metabólicos

- aumento de peso
- redistribución de grasa corporal

En conjunto, estos cambios reflejan la compleja interacción entre la deficiencia estrogénica, la adaptación neuroendocrina y los procesos de envejecimiento biológico.